

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
20. September 2001 (20.09.2001)

PCT

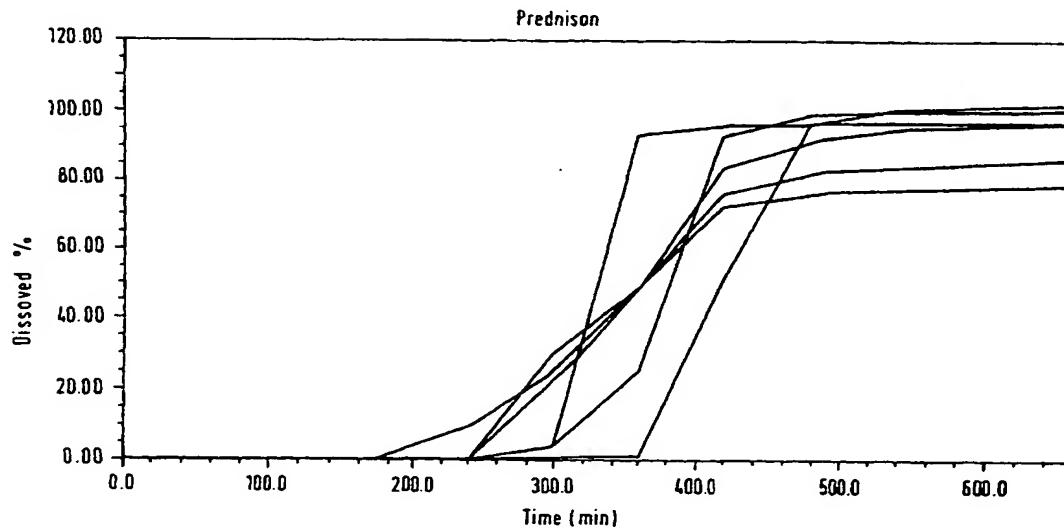
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/68056 A1**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/28, (72) Erfinder; und  
31/573 (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZOBEL, Hans-Peter  
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/02951 [DE/DE]: Steinkreuzring 5, 64331 Weiterstadt (DE).  
(22) Internationales Anmeldedatum: 15. März 2001 (15.03.2001) SCHÄFFLER, Achim [DE/DE]: Schillerstrasse 7, 64743  
15. März 2001 (15.03.2001) Beerfelden (DE). KRAUS, Edgar [DE/DE]: Holzhofallee  
(25) Einreichungssprache: Deutsch 25, 64295 Darmstadt (DE). MATTIS, Jochen [DE/DE]:  
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch Falltorstrasse 7, 35614 Asslar (DE).  
(30) Angaben zur Priorität: 100 12 555.7 15. März 2000 (15.03.2000) DE (74) Anwalt: ISENBRUCK, Günter; Bardehle, Pagenberg,  
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von Dost, Altenburg, Geissler, Isenbruck, Theodor-Heuss-An-  
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter lage 12, 68165 Mannheim (DE).  
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE). (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,  
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO,

*[Fortsetzung auf der nächsten Seite]*

(54) Title: GLUCOCORTICOIDS IN A MODIFIED RELEASE-FORMULATION

(54) Bezeichnung: GLUCOCORTICOIDE IN EINER MODIFIED RELEASE-FORMULIERUNG



**WO 01/68056 A1**

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical preparation with a time-delay release profile. Said preparation comprises a core and at least one hydrophilic or lipophilic shell which surrounds the core. The active ingredient or the combination of active ingredients is selected from the group consisting of prednisolone, methylprednisolone, or prednisone and of their physiologically compatible esters. The inventive pharmaceutical preparation is particularly suitable for treating morning stiffness in rheumatoid arthritis.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zubereitung mit einem zeitlich verzögerten Freisetzungprofil, umfassend einen Kern und mindestens eine, den Kern umschließende, hydrophile oder lipophile Hülle, wobei der Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination ausgewählt ist aus der Gruppe, die gebildet wird von Prednisolon, Methylprednisolon, Prednisolone sowie deren physiologisch unbedenklichen Ester. Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung eignet sich besonders zur Behandlung der Morgensteifigkeit bei rheumatoider Arthritis.



NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

**(84) Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

### Glucocorticoide in einer Modified Release-Formulierung

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zubereitung mit modifiziertem Freisetzungprofil.

5

Glucocorticoide werden zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis seit 1948 eingesetzt. Durch ihre diversen entzündungshemmenden und immunsuppressiven Wirkungen lindern sie die typischen Symptome der rheumatoiden Arthritis, wie z.B. Morgensteifigkeit und Gelenkschmerzen.

10

Die eingesetzten Glucocorticoide besitzen meistens eine kurze Halbwertszeit. Sie werden seit nunmehr 50 Jahren zirkadian angewendet, das heißt, die Gesamtdosis wird morgens vor 8 Uhr verabreicht, da hierdurch die Rhythmus durch die endogene Cortisolsekretion aus den Nebennieren nicht beeinträchtigt wird. Für eine Langzeitbehandlung werden Glucocorti-

15

coide unterhalb ihrer Cushing-Schwellendosis eingesetzt, die für Prednisol beispielsweise bei 7,5 mg liegt. Die am häufigsten für die Behandlung eingesetzten Glucocorticoide Prednison und Prednisolon werden nach oraler Gabe rasch resorbiert und Plasmaspiegel spitzen werden im Mittel nach zwei Stunden erreicht. Das Prodrug Prednison wird mit einer Trans-

20

formationshalbwertszeit von einer Stunde in den aktiven Metaboliten Prednisolon umgewandelt. Die Plasmahalbwertzeit von Prednisolon beträgt  $3,6 \pm 0,4$  Stunden.

25

Basierend auf der Beobachtung, daß die Interleukin-6-Spiegel im Serum von Patienten mit chronischer Polyarthritis in den frühen Morgenstunden einen Gipfel aufweisen, wurde von einer schwedischen Forschergruppe die Hypothese aufgestellt, daß der Rhythmus der Zytokinproduktion als eine Klasse der Entzündungsmediatoren mit der bekannten verstärkten Schmerz- und Entzündungssymptomatik des Polyarthritikers am Morgen assoziiert ist (Arvidson N.G., Gudbjörnsson, B., Elfman L., Ryden, A.-C., Töttermann, T.H., und Haellgren, R. „Circadian rhythm of serum interleukin-6 in rheumatoid arthritis“, Annals Of The Rheumatic Diseases 1994; 53, 521-524).

30

Des Weiteren stellten sie fest, daß die Spitze des Interleukin-6-Spiegels bei Polyarthritikern gegenüber gesunden Personen um ca. 2-3 Stunden auf ca. 4-5 Uhr morgens verschoben ist. Abweichend von dem klassischen Therapieprinzip wurden Patienten über mehrere Tage um 2

35

- Uhr morgens mit Prednisolondosen unterhalb der Schwellendosis behandelt. Durch die dem Interleukin-6-Gipfel vorausgehende Glucocortikoidapplikation wurde in dieser Studie eine signifikant bessere Wirksamkeit des Prednisolons bezüglich der Dauer der Morgensteifigkeit, der Gelenk-  
5 schmerzen und bestimmter klinischer Laborparameter erzielt (Arvidson, N.G., Gudbjornsson, B., Larsson, A. und Haellgren, R. "The timing of glucocorticoid administration in rheumatoid arthritis", Annals Of The Rheumatic Diseases 1997; 56, 27-31).
- 10 Nachteilig an dieser Therapie ist, daß die Patienten für die Aufnahme des Medikaments gegen 2 Uhr nachts geweckt werden müssen.
- Aufgabe der Erfindung ist es, eine pharmazeutische Zubereitung zur Verfügung zu stellen, mit der vermieden wird, daß der Patient zur Arzneimit-  
15 telaufnahme in der Nacht geweckt werden muß.
- Die Aufgabe wird gelöst mit einer pharmazeutischen Zubereitung mit modifiziertem Freisetzungprofil, bei der ein Wirkstoff oder eine Wirkstoff-  
20 kombination zeitlich verzögert zur Einnahme der pharmazeutischen Zubereitung durch einen Patienten freigesetzt wird, in der Weise, daß zunächst für eine bestimmte Zeit keine oder nur eine geringe Menge des Wirkstoffs oder der Wirkstoffkombination freigesetzt wird und anschließend der Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination schubartig mit einem steilen Anstieg der Freisetzungsraten freigesetzt wird, wobei der Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination ausgewählt ist aus der Gruppe, die gebildet wird von  
25 Prednisolon, Methylprednisolon, Prednison sowie deren physiologisch unbedenklichen Estern.
- Für die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung geeignete  
30 Darreichungsformen sind dem Fachmann beispielsweise aus der EP 0 274 734 oder der FR-21 00 858 bekannt.
- Eine pharmazeutische Zubereitung, bestehend aus einem Kern und einem Mehrschichtenüberzug zur Freisetzung des Wirkstoffs im unteren Teil des  
35 Gastrointestinaltrakts (Colon) ist z.B. aus der EP 0 366 621 bekannt.

In der EP 0 463 877 ist eine pharmazeutische Präparation zur kontrollierten Freigabe beschrieben, die einen Kern und eine Hüllschicht umfaßt, wobei die Schicht ein wasserabweisendes Salz und ein Copolymer enthält.

5 Eine pharmazeutische Zusammensetzung mit verzögerter Abgabe von Propranolol in Form einer harten Gelatinekapsel ist in der DE 27 40 286 beschrieben.

10 In der US 5,464,633 wird eine pharmazeutische Tablette zur verzögerten Freisetzung einer aktiven Substanz beschrieben. Die Tablette besteht aus einem Kern, der den Wirkstoff und ein Polymer enthält sowie einen polymerhaltigen Überzug.

15 In der EP 0 605 174 wird eine mikropartikelhaltige Formulierung zur verzögerten Freisetzung beschrieben, wobei der arzneimittelhaltige Kern mit einer Schicht, die u.a. ein Polymer enthält, überzogen ist.

20 Eine Mehrschichtenformulierung zur verzögerten Freisetzung von Theophyllin ist in der EP 0 122 077 beschrieben, eine andere, die Diltiazem enthält, kennt man aus der EP 0 320 097.

25 In einer Pharmakokinetikstudie konnte überraschenderweise festgestellt werden, daß mit der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung bei einer Einnahme vor dem Zubettgehen eine vergleichbare Blutspiegelkurve des Wirkstoffs erreicht werden konnte, wie bei einer Gabe einer herkömmlichen Tablette in der Nacht, wobei der Patient geweckt werden muß. Dies ist überraschend, da die Resorption des Wirkstoffs in unterschiedlichen Regionen des Gastrointestinaltraktes erfolgt. Bei einer herkömmlichen Tablette erfolgt die Aufnahme im Magen bzw. in frühen Dünndarmabschnitten, während bei der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung eine Aufnahme im späten Dünndarm bzw. frühen Dickdarm erfolgt. Sowohl die maximale Konzentration zum Zeitpunkt des Absorptionsmaximums als auch die Menge des resorbierten Wirkstoffs ist bei der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung im Wesentlichen vergleichbar zu pharmazeutischen Zubereitungen.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung ermöglicht eine circadiane Therapie einer Reihe von weiteren Erkrankungen, die mit Glucocorticoiden behandelt werden können. Beispielsweise lässt sie sich zur Vorbeugung nächtlicher Allergie- und Asthmaanfälle einsetzen.

5

Durch die Freisetzung in den unteren Gastrointestinalabschnitten ist weiterhin eine lokale Behandlung entzündlicher Erkrankungen in diesem Bereich auch z.B. Morbus Crohn möglich. Im Gegensatz zu herkömmlichen Tabletten wird der aus der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung freigesetzte Wirkstoff nicht bereits im Magen und in früheren Darmabschnitten resorbiert und steht damit im vollen Umfang am Wirkort zur Verfügung. Weiterhin werden die im Falle einer Corticoidtherapie in dieser Indikation berichteten lokalen Überempfindlichkeitsreaktionen im Bereich des Magens vermieden.

10

15 Besonders geeignet ist eine pharmazeutische Formulierung, umfassend: einen Kern, der den Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination enthält, und mindestens eine den Kern umschließende hydrophile, lipophile oder amphiphile Hülle, die gegebenenfalls aus mehreren Segmenten aufgebaut ist.

20

25 Durch die Hülle wird zunächst eine Freisetzung des Wirkstoffs vermieden, d.h. die pharmazeutische Zubereitung wandert durch den Gastrointestinaltrakt, ohne daß der Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination freigesetzt und resorbiert werden können. Durch das im Gastrointestinaltrakt vorhandene Wasser wird die Hülle langsam gequollen, aufgelöst, erodiert, oder ihre Struktur in der Art verändert, daß der Kern oder Teile des Kernes der Flüssigkeit zugänglich werden. Nach einer durch die Stärke der Hülle und ihrer Zusammensetzung beeinflußbaren Zeit wird die Hülle z.B. durch die Darmperistaltik geöffnet, zerrissen, oder verändert auf andere Weise ihre Struktur und gibt den Kern oder Teile des Kernes frei. Je nach Zusammensetzung des Kerns kann die Freisetzung des Wirkstoffs nun über einen kurzen oder längeren Zeitraum erfolgen. Die Freisetzung des Wirkstoffs oder der Wirkstoffkombination erfolgt also zeitlich verzögert zur Einnahme der pharmazeutischen Zubereitung.

30

35

- Eine für den Patienten mit einer rheumatischen Erkrankung besonders angenehme pharmazeutische Zubereitung ergibt sich, wenn die Hülle derartig gestaltet ist, daß die Freisetzung des Wirkstoffs mit einer zeitlichen Verzögerung von 3 bis 8, vorzugsweise 4 bis 6 Stunden erfolgt. Die Tablette kann dann abends zum Essen bzw. vor dem Zubettgehen eingenommen werden. Die Freisetzung des Wirkstoffs erfolgt dann in der Nacht bzw. am frühen Morgen, beispielsweise im Zeitraum zwischen 2 und 4 Uhr.
- 5      10     Bei einer besonders vorteilhaften Ausführungsform ist die Hülle als, gegebenenfalls mehrschichtiger, Film ausgebildet.
- Nach einer anderen vorteilhaften Ausführungsform ist die Hülle als gepreßte Beschichtung ausgebildet.
- 15     Nach einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform werden die Hülle und/oder der Wirkstoffkern in einem oder mehreren Arbeitsschritten durch Extrusion oder Schmelzextrusion aus thermoplastischen oder plastischen Polymeren hergestellt. Geeignete Verbindungen zur Ausbildung der Hülle können beispielsweise aus der Stoffgruppe der Polyethylenglykole ausgewählt werden.
- 20     25     Nach einer weiteren Ausführungsform wird der Wirkstoff in Pellets incorporiert oder auf diese Pellets aufgezogen. Die Hülle wird als sog. Coating um diese Pellets vorgesehen.
- 30     35     Den genannten vorteilhaften Ausführungsformen ist gemein, daß die Hülle zunächst über einen längeren Zeitraum durch das im Gastrointestinaltrakt vorhandene Wasser gequollen, aufgelöst oder erodiert wird, oder ihre Struktur in der Art verändert, daß der Kern oder Teile des Kernes der Flüssigkeit zugänglich werden, wobei keine oder nahezu keine Freisetzung des Wirkstoffs erfolgt. Nach einer durch die Stärke der Hülle bestimmbaren Zeit reißt diese auf oder die Flüssigkeit kommt auf andere Art und Weise mit dem Kern in Kontakt, wobei eine Freisetzung des Wirkstoffs ermöglicht wird.

Ein verzögertes Freisetzungsprofil lässt sich erreichen, wenn die Hülle eine oder mehrere Verbindungen enthält, die ausgewählt sind aus mindestens einer der nachstehend aufgeführten Gruppen:

- 5 i) Polymer oder Copolymer aus Acrylsäure, Methacrylsäure, Alkylacrylat, Alkylmethacrylat,
- ii) Hydroxypropylmethyleellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Croscarmellose, Polyvinylalkohol, Polyoxyethylenglykol, Polyvinylpyrrolidon,
- iii) Ethylcellulose, Celluloseacetat,
- 10 iv) Salze höherer Fettsäuren, Ester aus ein- oder mehrwertigen Alkoholen mit kurz-, mittel- oder längerkettigen gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren, mit oder ohne gemeinsame Veresterung mit Phosphatidylcholin oder ähnlichen Verbindungen, beispielsweise Stearinsäuretriglyceride, Glycerolbehenat,
- 15 v) Polyethylenglykole
- vi) Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Mischpolymerisate,
- vii) Schellack.

Als Poly(alkyl)acrylate sind bevorzugt z.B. Eudragit® RS, RI und /oder NE. 20 Eudragit® RI und RS sind Acrylharze aus copolymeren Acryl- und Methacrylsäureestern und einem geringen Gehalt an quartären Ammoniumgruppen. Eudragit® NE ist ein Copolymerisat auf Basis von Ethylacrylat und Methylmethacrylat. Die Eudragit®-Produkte können von der Firma Röhm, Darmstadt, DE, bezogen werden.

25 Als Poly(alkyl)acrylat kann weiterhin z.B. Carbopol® (quervernetztes Homopolymer auf Acrylsäurebasis) verwendet werden. Carbopol® ist ein Produkt der BF Goodrich, Neuss, DE.

30 Stearinsäuretriglycerid ist z.B. unter dem Namen Dynasan bekannt. Als Poly(alkyl)acrylate sind die oben genannten Eudragitderivate geeignet.

Den filmbildenden Lacken können Porenbildner bzw. quellende Stoffe zugesetzt werden. Z.B. können Polyethylenglycol, Polyvinylpyrrolidon, Croscarmellose, Cellulose und/oder Carboxymethylstärke verwendet werden.

Als Zerfallshilfsstoff kann z.B. ein spezielles Polyvinylpyrrolidon, das unter dem Namen Crospovidon® bekannt ist, verwendet werden. Crospovidon® kann von der BASF AG, Ludwigshafen, DE, bezogen werden. Als Füllstoff für die Überzüge kann z.B. Saccharose verwendet werden. Als Schmiermittel kann z.B. Magnesiumstearat verwendet werden. Als Dispergierhilfsmittel kann z.B. Glycerolmonostearat verwendet werden.

5 Eine den herkömmlichen Darreichungsformen vergleichbare Blutspiegelkurve des Wirkstoffs lässt sich erreichen, wenn die Freisetzung des Wirkstoffs im Wesentlichen innerhalb von 30-120, vorzugsweise 30 bis 60 Minuten erfolgt. Der Wirkstoff gelangt dann innerhalb einer kurzen Zeitspanne mit hoher Konzentration in die Blutbahn. Bei der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung erfolgt also zunächst keine oder nur eine geringe Freisetzung des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffkombination. Nach 10 dem die Hülle geöffnet ist, erfolgt die Freisetzung des Wirkstoffs schubartig, wobei die Freisetzungsrate des Wirkstoffs steil ansteigt.

15 Eine solche kurzfristige Freigabe lässt sich beispielsweise erreichen, wenn dem Kern ein Treibmittel beigegeben ist. Ein solches Treibmittel kann beispielsweise aus einer Kombination einer schwachen Säure, beispielsweise Weinsäure oder Zitronensäure und einem Carbonat oder Hydrogencarbonat gebildet werden. Durch eindringende Feuchtigkeit wird Kohlendioxid 20 freigesetzt, welches die Hülle sprengt. Dies ermöglicht einen raschen weiteren Wasserzutritt und damit eine rasche Auflösung des Kerns der pharmazeutischen Zubereitung.

25 Das Freisetzungsprofil kann vorteilhaft beeinflusst werden, wenn dem inneren Kern ein oder mehrere Matrixbildner und Sprengmittel beigegeben sind. Die Matrixbildner und Sprengmittel können beispielsweise ausgewählt sein aus der Gruppe, die gebildet wird von Cellulosederivaten, Stärkederivaten, Alginsäure, Calciumhydrogenphosphat, Polyvinylpyrrolidon.

30 Die pharmazeutische Zubereitung kann zusätzlich einen oder mehrere Weichmacher und/oder einen oder mehrere weitere Hilfsstoffe enthalten. 35 Der Weichmacher kann ausgewählt sein aus der Gruppe, die gebildet wird von Polyethylenglycol, Dibutylphthalat, Diethylcitrat, Triacetin und Castoröl.

Als Hilfsstoffe können Konservierungs-, Stabilisierung- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb- und/oder Aromastoffe enthalten sein. Es können auch weitere Wirkstoffe enthalten sein, wie z.B. Vitamine und/oder Mineralsalze, insbesondere solche, die Stoffwechselvorgänge begünstigen.

Die Dosierungen der Wirkstoffe liegen vorzugsweise zwischen etwa 0.1 und 100 mg pro Tablette, insbesondere zwischen 0.5 und 50 mg, ganz besonders zwischen 1mg und 20 mg. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0.5 und 50 mg, insbesondere zwischen 1 und 20 mg pro Patient, d.h. zwischen 0.14 und 0.29 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinem Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung ist bevorzugt in der Weise gestaltet, daß bis zur 4. - 6. Stunde der Einnahme 0 – 10 % des Wirkstoffs freigesetzt werden. Nach der 4. - 6. Stunde erfolgt die Freigabe des Wirkstoffes als "Burst", d.h. die Gesamtarzneistoffmenge wird schubartig innerhalb der folgenden 1-2 Stunden zu mind. 80% freigesetzt.

Die Erfindung wird anhand von Beispielen, unter Bezugnahme auf eine beigefügte Zeichnung, näher erläutert. Dabei zeigt:

Figur 1: ein Freisetzungsprofil der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung;

Figur 2: Plasmaspiegelkurven einer Prednison-Referenztablette;

Figur 3: Plasmaspiegelkurven der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung.

Figur 1 zeigt das Freisetzungsprofil der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung. Eine als Kern dienende Tablette, die Prednison als Wirkstoff enthielt, wurde jeweils mit verschiedenen Hüllsubstanzen, in Form eines Films bzw. einer gepräften Beschichtung umhüllt. Die Tabletten wurden in Wasser gegeben und die Freisetzung des Wirkstoffs in Abhängigkeit von der Zeit gemessen. Es wird sichtbar, daß während einer ersten Phase praktisch keine Freisetzung des Wirkstoffs erfolgt. Nach einer bestimmten Zeit wird die Hülle für die Freisetzungsflüssigkeit durchlässig und der Wirkstoff wird innerhalb einer kurzen Zeitspanne schubartig freigesetzt. Dabei steigt die Freisetzungsrate nach dem Öffnen der Hülle steil an.

Die Tablette wurde in einer dreifach Crossover Pharmakokinetikstudie gegen eine sofort freisetzende Prednisontablette getestet. Hierbei wurde die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung um 20 Uhr von den Probanden eingenommen, während die Referenztablette um 2 Uhr morgens verabreicht wurde. Figur 2 zeigt die Plasmaspiegelkurven der Prednison-Referenztablette. Unmittelbar nach der Einnahme der Tablette steigt die Konzentration des Wirkstoffs im Blutplasma stark an. Durch Ausscheidungsvorgänge fällt die Konzentration dann über mehrere Stunden wieder ab. Die Aufnahme des Wirkstoffs erfolgt dabei im Magen bzw. in frühen Dünndarmabschnitten.

Figur 3 zeigt die Plasmaspiegelkurve der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung. Die Konzentration im Blutplasma verbleibt in den ersten 4 – 5 Stunden nach der Aufnahme bei einem Wert von nahe 0 Nanogramm/Milliliter. Es folgt ein starker Anstieg der Plasmakonzentration, deren Kurvenverlauf näherungsweise dem Anstieg bei einer in Figur 2 gezeigten herkömmlichen Tablette entspricht. Anschließend erfolgt ebenfalls durch Ausscheidungsvorgänge eine langsame Abnahme der Plasmakonzentration. Bei der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung erfolgt die Wirkstoffaufnahme im späten Dünndarm bzw. frühen Dickdarm.

Sowohl die maximale Konzentration zum Zeitpunkt des Absorptionsmaximums ( $C_{max}$ ) als auch die Fläche unter der Blutspiegelkurve (AUC) unterscheiden sich nicht wesentlich voneinander. Die Absorption von Prednison

erfolgt also in den beiden genannten Abschnitten des Gastrointestinaltraktes in gleichem Ausmaß.

5 In Tabelle 1 sind die Patientenkenndaten für die Prednison-Referenztablette zusammengefaßt.

**Tabelle 1:**

Zusammenfassung der PK-Daten für die Prednison-Referenztablette.

10	Referenztablette					Dosis = 5 mg
	Parameter	Einheit	Mittelwert	CV	Min	
	Cmax	ng/ml	22,1	23,5	15,0	30,7
	tmax	h	1,50		1,00	3,00
	AUC tlast	ng/ml h	121	23,9	81,0	202
15	t1/2	h	2,74	5,50	2,47	2,99
	AUC inf	ng/ml h	124	23,5	82,9	204
	extrapoliert	%	1,92	47,1	0,571	2,87

20 Zum Vergleich sind in Tabelle 2 die PK-Daten für die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung zusammengefaßt.

**Tabelle 2:**

Zusammenfassung der PK-Daten für die erfindungsgemäße Prednison-Tablette.

25 erfindungsgemäße Darreichungsform Dosis = 5 mg

30	Parameter	Einheit	Mittelwert	CV	Min	Max
	Cmax	ng/ml	16,9	73,0	2,90	29,8
	tmax	h	8,00		5,00	13,0
	AUC tlast	ng/ml h	102	90,6	13,1	202
	t1/2	h	2,52	14,1	1,93	3,11
	AUC inf	ng/ml h	105	86,8	14,4	205
	extrapoliert	%	1,89	86,9	0,837	9,06

- $C_{\max}$ : Plasmakonzentration am Absorptionsmaximum (geometrischer Mittelwert)
- $t_{\max}$ : Zeit bis zum Erreichen des Absorptionsmaximums, gemessen ab der Tablettenaufnahme (geometrischer Mittelwert)
- 5 AUCtläst: Fläche unter der Blutspiegelkurve bis zur letzten quantifizierbaren Konzentration.
- AUCinf: extrapolierte Fläche unter der Blutspiegelkurve des terminalen Segmentes
- AUC: Fläche unter der Blutspiegelkurve (geometrischer Mittelwert)
- 10  $t_{1/2}$ : Halbwertszeit der Ausscheidung (berechnet aus dem absteigenden Teil der Kurve)
- CV: Coefficient of variation, %
- Min: minimaler gemessener Wert
- Max: maximaler gemessener Wert

15

20

25

30

35

**Patentansprüche**

1. Pharmazeutische Zubereitung mit modifiziertem Freisetzungsprofil, bei der ein Wirkstoff oder eine Wirkstoffkombination zeitlich verzögert 5 zur Einnahme der pharmazeutischen Zubereitung durch einen Patienten freigesetzt wird, in der Weise, daß zunächst für eine bestimmte Zeit keine oder nur eine geringe Menge des Wirkstoffs oder der Wirkstoffkombination freigesetzt wird und anschließend der Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination schubartig mit einem steilen Anstieg 10 der Freisetzungsrate freigesetzt wird, wobei der Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination ausgewählt ist aus der Gruppe, die gebildet wird von Prednisolon, Methylprednisolon, Prednison sowie deren physiologischen unbedenklichen Estern.
- 15 2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, umfassend: einen Kern, der den Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination enthält, und mindestens eine den Kern umschließende hydrophile, lipophile oder 20 ambiphile Hülle, die gegebenenfalls aus mehreren Segmenten aufgebaut ist.
- 25 3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Hülle derartig gestaltet ist, daß die Freisetzung des Wirkstoffs mit einer zeitlichen Verzögerung von 3 bis 8 Stunden, vorzugsweise 4 bis 6 Stunden, erfolgt.
4. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei die 30 Hülle als, gegebenenfalls mehrschichtiger, Film ausgebildet ist.
5. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei die Hülle als gepreßte Beschichtung ausgebildet ist.
- 35 6. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei die Hülle und/oder die den Wirkstoff enthaltende Kernmatrix durch Extrusion oder Schmelzextrusion aus thermoplastischen oder plastischen Polymeren ausgebildet wird.

7. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Hülle eine oder mehrere Verbindungen enthält, ausgewählt aus mindestens einer der nachstehend aufgeführten Gruppen:
- 5           i) Polymer oder Copolymer aus Acrylsäure, Methacrylsäure, Alkylacrylat, Alkylmethacrylat,
- 10          ii) Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Croscarmellose, Polyvinylalkohol, Polyoxyethylenglykol, Polyvinylpyrrolidon,
- 15          iii) Ethylcellulose, Celluloseacetat,
- 20          iv) Salze höherer Fettsäuren, Ester aus ein- oder mehrwertigen Alkoholen mit kurz-, mittel- oder längerkettigen gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren, mit oder ohne gemeinsame Veresterung mit Phosphatidylcholin, Stearinsäuretriglyceriden, Glycerolbehenat
- 25          v) Polyethylenglykole
- 20          vi) Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Mischpolymerisate,
- 25          vii) Schellack
8. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Freisetzung des Wirkstoffs im wesentlichen innerhalb von 30 bis 120, vorzugsweise 30 bis 60 Minuten erfolgt.
- 20
9. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei dem Kern ein Treibmittel beigegeben ist.
- 25
10. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei der Kern einen oder mehrere Matrixbildner und /oder Sprengmittel umfaßt.
- 30
11. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei zusätzlich ein oder mehrere Weichmacher und/oder ein oder mehrere weitere Hilfsstoffe enthalten sind.
- 35
12. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Behandlung rheumatischer Arthritis, Allergien, Asthma, entzündli-

chen Darmerkrankungen, insbesondere Morbus Crohn oder Colitis Ulcerosa.

5

10

15

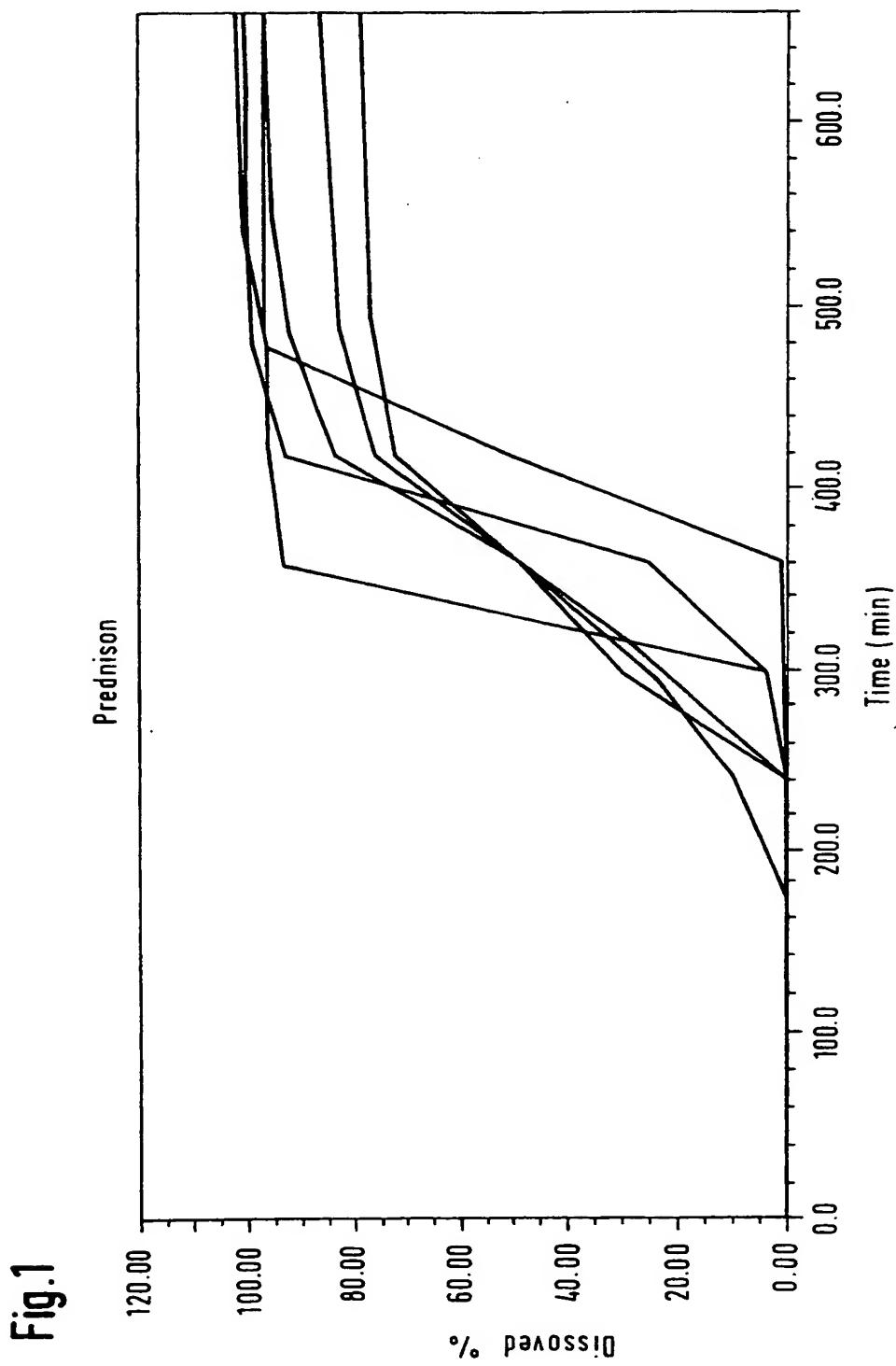
20

25

30

35

1/3



2/3

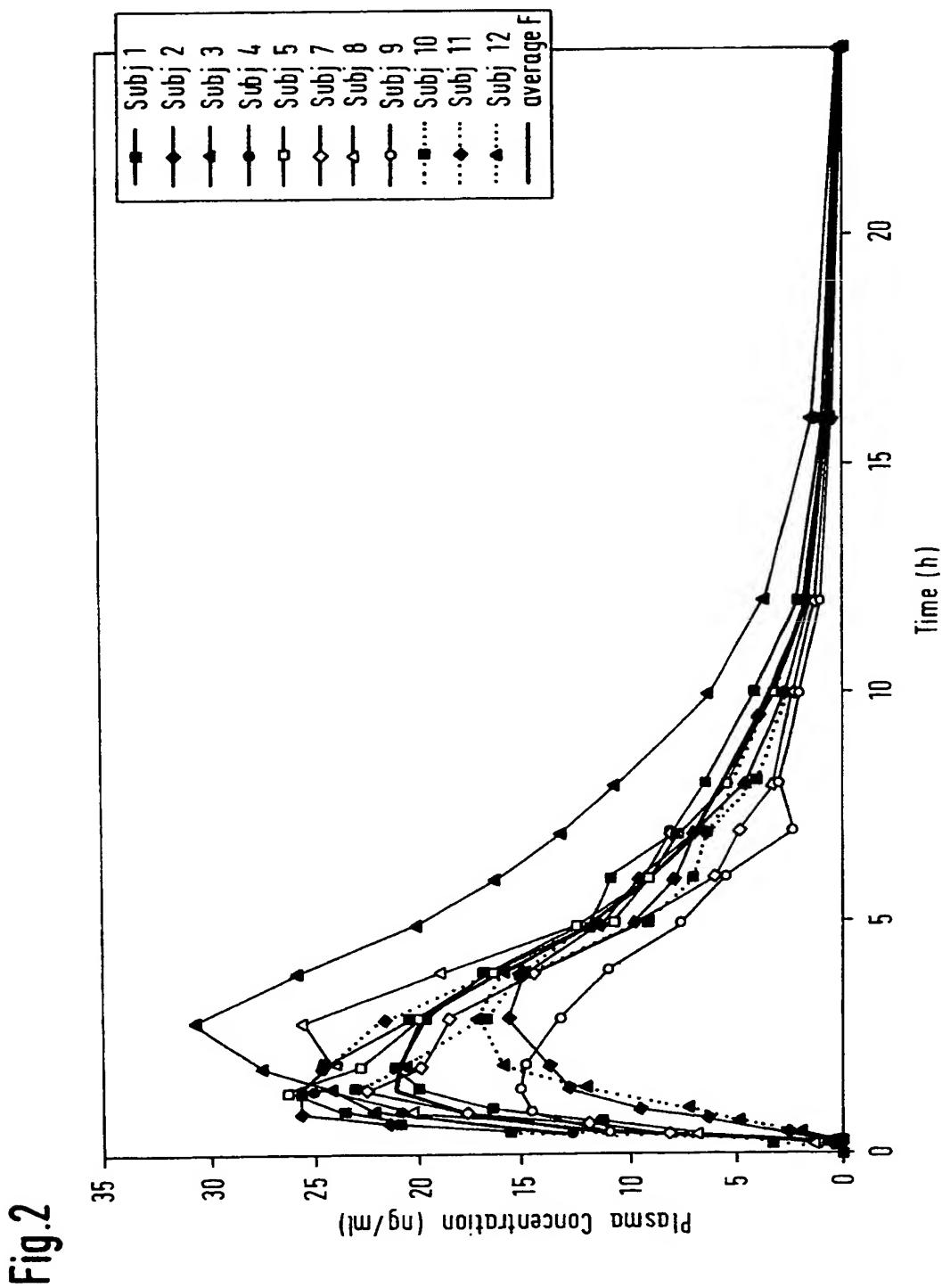


Fig.2

3 / 3

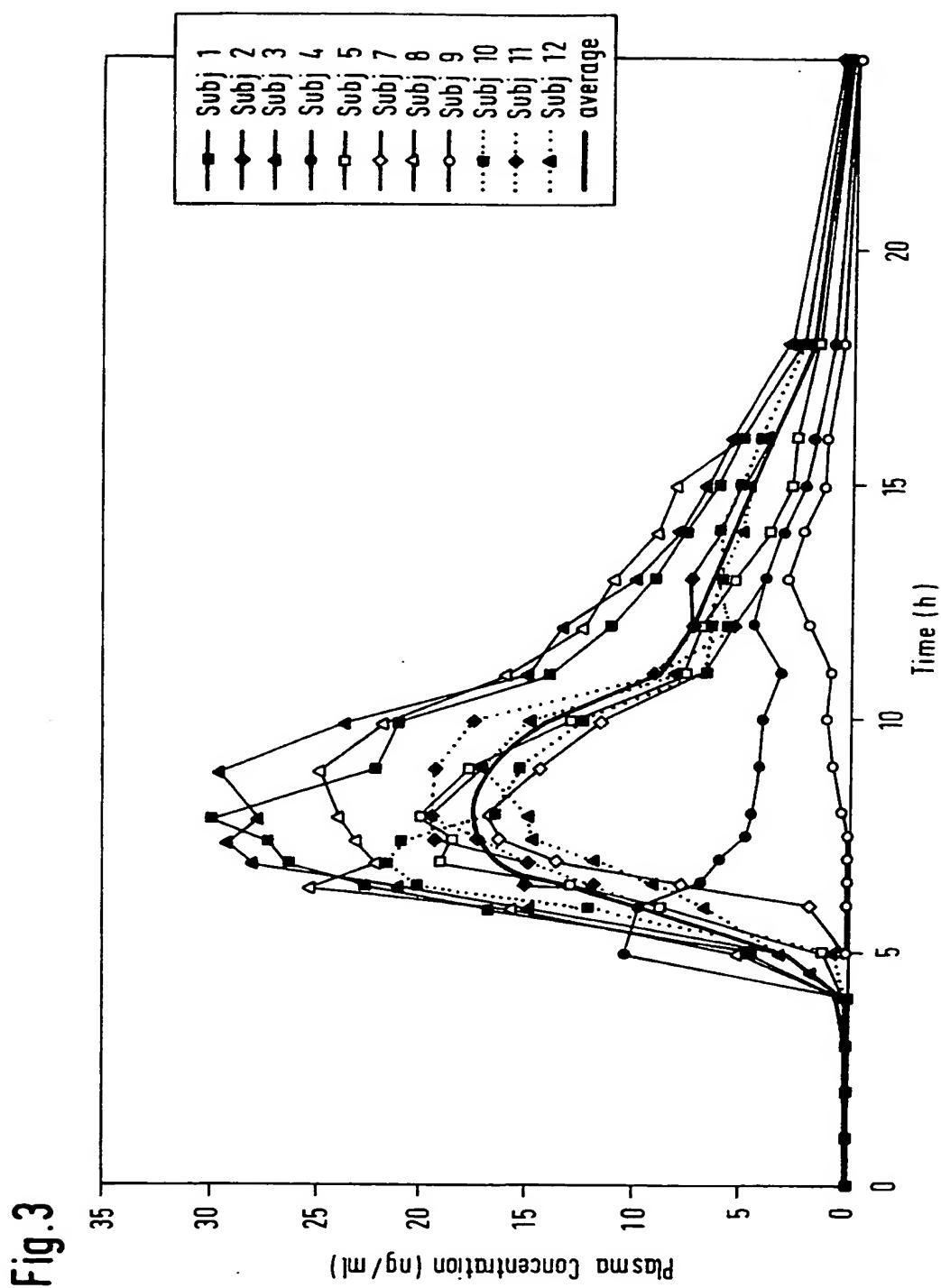


Fig.3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/02951

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 7 A61K9/28 A61K31/573

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 788 987 A (BUSETTI CESARE ET AL) 4 August 1998 (1998-08-04) column 1, line 28 – line 41 column 1, line 58 – column 2, line 60 column 3, line 37 – line 48 column 4, line 39 – column 6, line 11 column 8, line 15 – line 24; claims ---	1-5,7-12
X	US 5 792 476 A (HAELLGREN ROGER) 11 August 1998 (1998-08-11) the whole document --- ---	1-4,7,8, 10-12

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 July 2001

Date of mailing of the international search report

18/07/2001

## Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
 Fax: (+31-70) 340-3016

## Authorized officer

Marttin, E

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/01/02951

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 13029 A (BALKEN PAULUS MARIA VAN ;PHILIPS WIENMAN EMERALD (NL); DUPHAR INT) 2 April 1998 (1998-04-02) page 1, line 21 -page 2, line 2 page 3, paragraph 1 - paragraph 3 page 3, last paragraph -page 5, line 24 page 7, line 11 - line 28; claims 1-11,17; figure 15; examples 1,16 ---	1-4,7,8, 10-12
P,X	WO 00 54780 A (BARDSLEY HAZEL JUDITH ;ARAKIS LTD (GB)) 21 September 2000 (2000-09-21) the whole document -----	1-3,12

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

## Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/02951

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5788987 A	04-08-1998	AU 5335698 A		18-08-1998
		EP 0954292 A		10-11-1999
		WO 9832425 A		30-07-1998
US 5792476 A	11-08-1998	NONE		
WO 9813029 A	02-04-1998	AU 717711 B		30-03-2000
		AU 4557097 A		17-04-1998
		BR 9711303 A		17-08-1999
		CN 1231601 A		13-10-1999
		CZ 9900995 A		16-06-1999
		EP 0939623 A		08-09-1999
		HR 970493 A		31-08-1998
		HU 9904121 A		28-04-2000
		JP 2001500885 T		23-01-2001
		NO 991385 A		25-05-1999
		PL 332245 A		30-08-1999
		SK 37699 A		06-08-1999
		TR 9900641 T		21-07-1999
		US 6183780 B		06-02-2001
WO 0054780 A	21-09-2000	AU 3179000 A		04-10-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen  
FCT 01/02951

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes  
IPK 7 A61K9/28 A61K31/573

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 788 987 A (BUSETTI CESARE ET AL) 4. August 1998 (1998-08-04) Spalte 1, Zeile 28 – Zeile 41 Spalte 1, Zeile 58 – Spalte 2, Zeile 60 Spalte 3, Zeile 37 – Zeile 48 Spalte 4, Zeile 39 – Spalte 6, Zeile 11 Spalte 8, Zeile 15 – Zeile 24; Ansprüche ---	1-5,7-12
X	US 5 792 476 A (HAELLGREN ROGER) 11. August 1998 (1998-08-11) das ganze Dokument ---	1-4,7,8, 10-12 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgetüftet)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
10. Juli 2001	18/07/2001
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Marttin, E

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/02951

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beir. Anspruch Nr.
X	WO 98 13029 A (BALKEN PAULUS MARIA VAN ;PHILIPS WIENMAN EMERALD (NL); DUPHAR INT) 2. April 1998 (1998-04-02) Seite 1, Zeile 21 -Seite 2, Zeile 2 Seite 3, Absatz 1 - Absatz 3 Seite 3, letzter Absatz -Seite 5, Zeile 24 Seite 7, Zeile 11 - Zeile 28; Ansprüche 1-11,17; Abbildung 15; Beispiele 1,16 ----	1-4, 7, 8, 10-12
P, X	WO 00 54780 A (BARDSLEY HAZEL JUDITH ;ARAKIS LTD (GB)) 21. September 2000 (2000-09-21) das ganze Dokument -----	1-3, 12

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören:

### Internationales Aktenzeichen

101/02951

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie			Datum der Veröffentlichung
US 5788987	A	04-08-1998	AU	5335698 A	18-08-1998
			EP	0954292 A	10-11-1999
			WO	9832425 A	30-07-1998
US 5792476	A	11-08-1998	KEINE		
WO 9813029	A	02-04-1998	AU	717711 B	30-03-2000
			AU	4557097 A	17-04-1998
			BR	9711303 A	17-08-1999
			CN	1231601 A	13-10-1999
			CZ	9900995 A	16-06-1999
			EP	0939623 A	08-09-1999
			HR	970493 A	31-08-1998
			HU	9904121 A	28-04-2000
			JP	2001500885 T	23-01-2001
			NO	991385 A	25-05-1999
			PL	332245 A	30-08-1999
			SK	37699 A	06-08-1999
			TR	9900641 T	21-07-1999
			US	6183780 B	06-02-2001
WO 0054780	A	21-09-2000	AU	3179000 A	04-10-2000

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**